

4-32859

13

DT 25 05 447 A1

51

Int. Cl. 2:

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



C 07 D 207-08  
C 07 D 207-32 C 07 D 209-10  
C 07 C 101-44 A 61 K 31-135  
A 61 K 31-40 A 61 K 31-445  
A 61 K 31-535

11

# Offenlegungsschrift 25 05 447

21

Aktenzeichen: P 25 05 447.1

22

Anmeldetag: 10. 2. 75

43

Offenlegungstag: 21. 8. 75

30

Unionspriorität:

32 33 31

19. 2. 74 Schweiz 2272-74  
27. 5. 74 Schweiz 7218-74

19. 2. 74 Schweiz 2273-74  
5. 12. 74 Schweiz 16156-74

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung neuer carbocyclischer Verbindungen

71

Anmelder:

Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach

72

Erfinder:

Gadient, Fulvio, Birsfelden; Süess, Rudolf, Bettingen (Schweiz)

ORIGINAL INSPECTED

SANDOZ-PATENT-GmbH.  
7850 Lörrach

Case 100-4141

Verfahren zur Herstellung neuer carbocyclischer Verbindungen

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel I, worin

$R_1$  Wasserstoff, Chlor oder Brom bedeutet,  
 $R_2$  für Wasserstoff, niederes Alkyl oder Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen steht und  
 $R_3$  für niederes Alkyl steht, oder falls  $R_2$  Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, auch für Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen steht oder  
 $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus der Formel II bilden, worin

A die Methylengruppe, Sauerstoff, die Methyliminogruppe oder eine einfache Bindung be-

deutet,

$R_4$  und  $R_6$  je Wasserstoff bedeuten oder, falls  
A für eine Einfachbindung steht, auch  $R_4$  und  
 $R_6$  gemeinsam oder  $R_4$  gemeinsam mit  $R_8$  und  $R_6$   
gemeinsam mit  $R_{10}$  eine Bindung bilden,

$R_5$  und  $R_7$  je Wasserstoff oder, falls A für eine  
Bindung steht und  $R_4$  und  $R_6$  gemeinsam oder  
 $R_4$  mit  $R_8$  und  $R_6$  mit  $R_{10}$  eine Bindung bilden,  
auch Methyl bedeuten,

oder, falls A für eine Einfachbindung steht und  
 $R_4$  und  $R_6$  gemeinsam eine Bindung bilden, auch

$R_5$  und  $R_7$  zusammen mit A,  $R_4$ ,  $R_6$  und den beiden  
Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden  
sind, eine gegebenenfalls durch Fluor, Chlor,  
Brom, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy sub-  
stituierte Benzolgruppe darstellen, und

$R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  und  $R_{11}$  je Wasserstoff bedeuten, oder auch

$R_8$  und  $R_9$  je Wasserstoff bedeuten und

$R_{10}$  und  $R_{11}$  gemeinsam Sauerstoff bedeuten, falls

$R_5$  und  $R_7$  zusammen mit A,  $R_4$ ,  $R_6$  und den beiden  
Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind,  
eine gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom,  
niederes Alkyl oder niederes Alkoxy substitu-  
ierte Benzolgruppe bilden

oder auch

$R_9$  und / oder  $R_{11}$  Methyl bedeuten,

falls  $R_4$  und  $R_6$  oder  $R_8$  und  $R_4$  sowie  $R_6$  und

$R_{10}$  je gemeinsam eine Bindung bilden, A für

eine Einfachbindung und  $R_5$  und  $R_7$  je für Was-  
serstoff oder Methyl stehen,

509834 / 1036

und ihrer Salze und umfasst auch die Verbindungen der Formel I und ihre Salze.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel I und ihren Salzen, indem man Verbindungen der Formel III, worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  obige Bedeutung besitzen und  $R_{12}$  für niederes Alkyl steht, hydrolysiert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Salze überführt.

Falls  $R_2$  und/oder  $R_3$  in den Verbindungen der Formel I niederes Alkyl bedeuten, so enthalten diese Alkylgruppen beispielsweise 1 bis 4, vorzugsweise 2 - 4, insbesondere 3 Kohlenstoffatome und stellen beispielsweise Methyl, Aethyl, tert. Butyl oder vorzugsweise n-Propyl dar. Falls die Substituenten  $R_2$  und/oder  $R_3$  durch niedere Alkyl- oder Alkoxyreste substituierte Gruppen enthalten, so enthalten diese Alkyl- oder Alkoxyreste beispielsweise 1 - 4 Kohlenstoffatome und stellen insbesondere Methyl oder Methoxy dar.

Vorzugsweise können  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen monocyclischen 5- bis 6-gliedrigen Ring mit vorzugsweise nur einem Heteroatom bilden und insbesondere einen Piperidin-1-yl-, Pyrrol-1-yl-, 3-Pyrrolidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-yl-Ring darstellen. Bevorzugt sind auch Verbindungen, in welchen  $R_2$ ,  $R_3$  und das Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen vorzugsweise eine Ketogruppe enthaltenden Bicyclus bilden und insbesondere den 1-Oxoisoindolin-2-yl- oder den Isoindolin-2-yl-Ring darstellen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen, in welchen  $R_2$  Wasserstoff bedeutet und  $R_3$  für niederes Alkyl, vorzugsweise Propyl steht.

Besonders bevorzugt sind beispielsweise 5-(1-Oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure, 6-Chlor-5-(1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure, 6-Chlor-5-(isoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure, 6-Brom-5-piperidino-1-indancarbonsäure, 6-Chlor-5-(1-pyrrolyl)-1-indancarbonsäure und deren Salze.

Erfindungsgemäss können die Ester der Formel III nach an sich zur Hydrolyse von Aminosäureestern bekannten Methoden hydrolysiert werden. Beispielsweise kann man die Verbindungen der Formel III mit Wasser, gegebenenfalls unter Zusatz eines unter den Reaktionsbedingungen inerten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels alkalisch, beispielsweise in Gegenwart einer Base, oder gegebenenfalls auch sauer; z.B. in Gegenwart eines sauren Katalysators hydrolysieren. Man arbeitet vorzugsweise unter alkalischen Reaktionsbedingungen, insbesondere falls die Verbindungen der Formel III eine Amidgruppierung enthalten. Als Basen eignen sich z.B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxyde. Beispielsweise 5- bis 30 %-ige Natrium- oder Kaliumhydroxydlösungen. Für eine Hydrolyse in saurem Medium eignen sich beispielsweise stark saure Katalysatoren wie beispielsweise starke Mineralsäuren wie konz. Salzsäure, 20 - 75 %-ige Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder starke organische Säuren wie organische Sulfonsäuren. Als gegebenenfalls zuzusetzende organische Lösungsmittel eignen sich z.B. niedere Alkohole

wie Methanol, Aethanol oder Butanol, Aceton oder cyclische Aether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan. Die alkalische Hydrolyse kann beispielsweise bei Temperaturen zwischen ca. 20 und 100 °, vorzugsweise bei Raumtemperatur oder, falls die Verbindungen der Formel III keine Amidgruppierung enthalten, auch bei leicht erhöhter Temperatur erfolgen. Die saure Hydrolyse kann beispielsweise bei Temperaturen zwischen 60 und 120 °, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden. Die Verbindungen können auf an sich bekannte Weise in ihre Salze überführt werden und umgekehrt.

Die Ausgangsverbindungen können beispielsweise wie folgt erhalten werden:

- a) Verbindungen der Formel IIIa, worin  $R_1$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen und  $R_2^I$  niederes Alkyl oder Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und  $R_3^I$  Wasserstoff, niederes Alkyl oder, falls  $R_2^I$  niederes Alkyl bedeutet, auch Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, können beispielsweise durch Alkylierung von Verbindungen der Formel IV, worin  $R_1$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen, erhalten werden. Die Alkylierung der Verbindungen der Formel IV kann beispielsweise durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid erfolgen. Wird ein Ueberschuss (ca. 2 1/2 bis 4 Mol) der Verbindung der Formel IV verwendet, so

erhält man vorwiegend sekundäre Amine der Formel IIIa, bei Verwendung von einem Ueberschuss an Alkylhalogenid vorwiegend tert. Amine. Soweit ein Gemisch von sekundären und tertiären Aminoverbindungen der Formel IIIa erhalten wird, kann dieses Gemisch beispielsweise durch fraktionierte Destillation aufgetrennt werden.

Andere geeignete Methoden zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIIa, insbesondere solcher Verbindungen der Formel IIIa, worin  $R_3^I$  Wasserstoff bedeutet, sind z.B. reduktive Alkylierung der Verbindungen der Formel IV mit einem Keton oder Aldehyd, Reduktion von Schiff'schen Basen oder Reduktion von Amiden der Formel VII, worin  $R_1$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen und  $R_{13}$  niederes Alkyl bedeutet.

- b) Verbindungen der Formel IIIb, worin  $R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, A$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen, können z.B. erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit einer Verbindung der Formel VIII, worin  $A, R_4, R_5, R_6$  und  $R_7$  obige Bedeutung besitzen und  $X$  Chlor oder Brom bedeutet, umsetzt. Die Umsetzung kann in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid bei erhöhter Temperatur erfolgen.
- c) Verbindungen der Formel IIIc, worin  $R_1$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen und  $R_9^I$  und  $R_{11}^I$  Wasserstoff oder Methyl bedeuten, können beispielsweise

erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit einer Verbindung der Formel Va, worin  $R_9^I$  und  $R_{11}^I$  obige Bedeutung besitzen, in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Eisessig umsetzt und aus den so erhaltenen Reaktionsprodukten anschließend auf an sich bekannte Weise Methanol abspaltet.

d) Verbindungen der Formel IIIId, worin  $R_1$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen und  $R_5^I$  und  $R_7^I$  Wasserstoff oder Methyl bedeuten, können z.B. erhalten werden, indem man in Verbindungen der Formel IV die Aminogruppe mit Thionylchlorid in die Thionyliminogruppe überführt, die Thionyliminderivate mit Verbindungen der Formel Vb, worin  $R_5^I$  und  $R_7^I$  obige Bedeutung besitzen, umsetzt und die erhaltenen 2,3-Dihydro-6H-1,2-thiazin-1-oxiderivate der Formel XII, worin  $R_1$ ,  $R_5^I$ ,  $R_7^I$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen, mit einem Alkalimetallhydroxid in der Wärme, vorzugsweise in einem niederen Alkohol oder Alkohol/Wassergemisch behandelt.

e) Verbindungen der Formel IIIe, worin  $R_1$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen und  $R_5^{II}$  und  $R_7^{II}$  gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy substituierten Benzolring bilden, können beispielsweise erhalten werden, indem man in Verbindungen der Formel IX, worin  $R_1$ ,  $R_5^{II}$ ,  $R_7^{II}$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen, eine Ketogruppe unter schonenden Bedingungen reduziert. Die Reduktion kann z.B. mit Zink in Eisessig erfolgen.

f) Verbindungen der Formel IVa, worin  $R_{12}$  obige Bedeu-



tung besitzt und  $R_1^I$  Chlor oder Brom bedeutet, können beispielsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IVb, worin  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzt, auf an sich bekannte Weise acyliert, beispielsweise mit Isobuttersäure- oder Acetylchlorid, die erhaltenen 5-Acylamido-1-indancarbonsäurealkylester auf an sich bekannte Weise chloriert bzw. bromiert, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Chlorierungsmittel wie z.B. N-Chlorsuccinimid oder Thionylchlorid oder mit einem Bromierungsmittel wie z.B. N-Bromsuccinimid, und anschliessend aus den erhaltenen 5-Acylamido-6-halogen-1-indancarbonsäurealkylestern die Acylgruppe auf an sich bekannte Weise wieder abspaltet.

- g) Verbindungen der Formel IX, worin  $R_1$ ,  $R_5^{II}$ ,  $R_7^{II}$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen, können beispielsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel VI, worin  $R_5^{II}$  und  $R_7^{II}$  obige Bedeutung besitzen, umsetzt. Die Acylierung von Verbindungen der Formel IV mit den Dicarbonsäureanhydriden kann z.B. in neutralem bis saurem Medium erfolgen. Vorzugsweise kann die Umsetzung in Eisessig, gegebenenfalls unter Zusatz eines weiteren inerten organischen Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen ca. 20 und 150 ° durchgeführt werden.
- h) Verbindungen der Formel IVb können beispielsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel X, worin  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzt, reduziert. Die Reduktion kann beispielsweise durch katalytische Hydrierung, z.B. in Gegenwart von Palladium auf Kohle, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in saurem Medium erfolgen. Als Lösungsmittel eignet

509834/1036

ORIGINAL INSPECTED

sich beispielsweise Eisessig. Die Hydrierung kann bei einem Wasserstoffdruck von ca. 1 - 10 atü und bei Temperaturen von ca. 5 - 100 ° C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gegebenenfalls unter Zusatz eines wasserabspaltenden Mittels wie beispielsweise Perchlorsäure durchgeführt werden.

- 1) Verbindungen der Formel X können beispielsweise durch Nitrierung von 3-Oxo-1-indancarbonsäurealkylestern der Formel XI, worin  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzt, erhalten werden. Die Nitrierung kann auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden, beispielsweise indem man Verbindungen der Formel XI portionenweise unter Kühlung zu einer wässrigen Mischung von konz. Salpeter- und Schwefelsäure zugibt.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Sie zeichnen sich durch interessante pharmakodynamische Eigenschaften aus und können daher als Heilmittel verwendet werden. Die Verbindungen besitzen antiphlogistische Eigenschaften, wie sich durch Tierversuche zeigen lässt. Sie hemmen in vivo bei Ratten die Oedembildung im Carrageen-Pfotenödem-Test in Dosen von ca. 5 bis 50 mg/kg Körpergewicht.

Aufgrund dieser Wirkungen können die Substanzen als Antiphlogistica bzw. zur Hemmung der Exsudation bei Entzündungen bzw. bei Oedemen Anwendung finden. Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäss je nach Art der Substanz, der Administration und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Resultate mit einer Dosis von etwa 0,2 bis 50 mg/kg

Körpergewicht erhalten. Diese Dosis kann nötigenfalls in 2 bis 4 Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis bei etwa 10 bis 200 mg. Für orale Applikationen können Teildosen beispielsweise etwa 2,5 bis 100 mg einer Verbindung der Formel I neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen enthalten.

Die Verbindungen besitzen ebenfalls eine Arthritis-hemmende Wirkung. So wirken sie z.B. im Freund-Adjuvans-Arthritis-Latenzzeitversuch an der Ratte in Dosen von ca. 5 bis 50 mg/kg Körpergewicht schwellungshemmend.

Aufgrund ihrer Arthritis-hemmenden Wirkung können die Verbindungen zur Prophylaxe und Behandlung von Arthritis und rheumatischen Krankheiten angewandt werden. Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäss je nach Art der Substanz, der Administration und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Resultate mit einer Dosis von 0,7 bis 50 mg/kg Körpergewicht erzielt. Diese Dosis kann nötigenfalls in 2 bis 4 Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis bei etwa 50 bis 300 mg. Für orale Applikationen können die Teildosen beispielsweise etwa 12 bis 150 mg der Verbindungen der Formel I neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen enthalten.

Als Heilmittel können die neuen Verbindungen bzw. ihre wasserlöslichen physiologisch verträglichen Salze allein oder in geeigneter Arzneiform mit pharmakologisch indifferenten Hilfsstoffen verabreicht werden.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich.

bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1: 5-(3-Pyrrolin-1-yl)-1-indancarbonsäure

6 g 5-(3-Pyrrolin-1-yl)-1-indancarbonsäureäthylester werden in 60 ml einer 5-proz. aethanolischen Kaliumhydroxid-lösung gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck vollständig entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Aether verteilt. Die wässrige Phase wird sodann mit einer 10-proz. wässrigen Essigsäurelösung auf pH 6,5 bis 7 gestellt, wobei die im Titel genannte Verbindung kristallin ausfällt. Diese wird mit Aether ausgeschüttelt, der Aetherextrakt getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus Methylenchlorid/Pentan umkristallisiert. Smp. 145 bis 148°.

Der als Ausgangsmaterial verwendete 5-(3-Pyrrolin-1-yl)-1-indancarbonsäureäthylester kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

a) Zu 410 ml einer Mischsäure, bestehend aus 344,4 ml 98-proz. Schwefelsäure und 65,6 ml einer 65-proz. Salpetersäure, gibt man bei -10° 40,8 g 3-Oxo-1-indancarbonsäureäthylester (Smp. 51 - 52°) portionsweise zu und rührt das Gemisch noch weitere 7 Minuten bei -5 bis 0°. Anschliessend wird auf Eis gegossen, die wässrige Phase mit Aether ausgeschüttelt, der Aetherextrakt mit einer 5-proz. Natriumbikarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der kristalline Rückstand, der 5-Nitro-3-oxo-1-indancarbonsäureäthylester, wird sodann aus Aethanol/Aether umkristallisiert. Smp. 91 bis 93°.

b) 61 g 5-Nitro-3-oxo-1-indancarbonsäureäthylester werden in 1,25 l Eisessig gelöst, mit 34 ml 60-proz. Perchlorsäure und 15 g Palladium 10-proz. auf Kohle versetzt und 15 Stunden bei 4,5 Atü und Raumtemperatur hydriert. Darauf wird vom Katalysator abfiltriert, unter Eiskühlung mit konz. wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt und mit

Aether ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der ölige Rückstand, der 5-Amino-1-indancarbonsäureäthylester, mit äthanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt. Smp. 222 bis 225°.

c) Zu einem Gemisch von 3 g 5-Amino-1-indancarbonsäureäthylester und 3,75 g Natriumkarbonat in 35 ml Dimethylformamid tropft man eine Lösung von 2,7 g cis-2-Buten-1,4-dichlorid in 20 ml Dimethylformamid und erhitzt das Gemisch 4 Stunden im Ölbad von 100°. Darauf wird auf Eiswasser gegossen, mit Aether ausgeschüttelt, der Aetherextrakt mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand, der 5-(3-Pyrrolin-1-yl)-1-indancarbonsäureäthylester, wird aus Leichtbenzin umkristallisiert. Smp. 48 bis 50°.

Beispiel 2: 5-n-Propylamino-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 5-n-Propylamino-1-indancarbonsäureäthylester. Smp. 136° (aus Aether/Pentan).

Das Ausgangsmaterial kann z.B. folgendermassen hergestellt werden:

a) 7,25 g 5-Amino-1-indancarbonsäureäthylester-hydrochlorid werden in 50 ml Chloroform suspendiert und mit 6,07 ml Triäthylamin versetzt. Zu der entstandenen Lösung tropft man bei 0 - 5° 3,05 g Propionsäurechlorid in 20 ml Chloroform. Zur Beendigung der Reaktion wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Sodann wird die Reaktionslösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand, der 5-Propionamido-1-carbonsäureäthylester, wird aus Aether kristallisiert. Smp. 103°.

b) 2,61 g 5-Propionamido-1-indancarbonsäureäthylester

509834/1036

werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf -20° abgekühlt und tropfenweise mit 40 ml einer 1-molaren Diboranlösung in Tetrahydrofuran versetzt. Darauf rührt man das Gemisch bei gleicher Temperatur während 20 Stunden, zersetzt sodann den Diboranüberschuss mit wenig Aceton, giesst auf Wasser, stellt die wässrige Phase durch Zugabe von 5 N Salzsäure sauer und extrahiert mit Aether. Die wässrige Phase stellt man sodann mit konzentriertem Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Aether aus. Nach Trocknen der Aetherphase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand an 60 g Kieselgel mit Benzol/Essigsäure-äthylester 90:10 eluiert. Der so gereinigte 5-Propylamino-1-indancarbonsäureäthylester wird sodann mit äthanolischer Salzsäure ins Hydrochlorid übergeführt. Smp. 147 - 148°.

Beispiel 3: 6-Chlor-5-(3-pyrrolin-1-yl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt durch Hydrolyse von 6-Chlor-5-(3-pyrrolin-1-yl)-1-indancarbonsäureäthylester, hellbeige Kristalle, Smp.: 154 - 155 ° (aus Methylenchlorid/Aether).

Das Ausgangsmaterial kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

- a) 5-Amino-1-indancarbonsäureäthylester wird analog Beispiel 2a mit Isobuttersäurechlorid acyliert. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mehrmals mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, mit Kohle gereinigt, filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingeengt. Das anfallende Öl wird wieder in Aether gelöst, worauf der 5-Isobutyramido-1-indancarbonsäureäthylester spontan kristallisiert. Smp. 80 - 81 ° (aus Aether/Pentan).

- b) 13,8 g Isobutyramido-1-indancarbonsäureäthylester werden zusammen mit 10,1 g N-Chlorsuccinimid in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und während 20 Min. am Rückfluss gekocht.

Dann wird in einem Eisbad abgekühlt, das Succinimid abfiltriert und das Filtrat mit Wasser gut gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, mit Kohle gereinigt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck komplett entfernt.

Das zurückbleibende Öl wird in Diäthyläther gelöst und abgekühlt, wobei der 6-Chlor-5-isobutyramido-1-indancarbonsäureäthylester auskristallisiert. Smp. 123 - 125 ° (aus Aether/Pentan).

- c) 7,0 g 6-Chlor-5-isobutyramido-1-indancarbonsäureäthylester werden mit 70 ml ca. 3 N Äthanolischer Salzsäure während 24 Std. in einem Ölbad von 100 ° erwärmt. Dann wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und der Rückstand in Aceton gelöst. Eine eventuelle Trübung wird durch Filtration über Filtererde entfernt. Bei Zusatz von Aether kristallisiert das 5-Amino-6-chlor-1-indancarbonsäureäthylester-hydrochlorid. Smp. 201 bis 203°.

- d) 5-Amino-6-chlor-1-indancarbonsäureäthylester wird analog Beispiel 1c in Dimethylformamid in Gegenwart von Natriumcarbonat mit cis-2-Buten-1,4-dichlorid umgesetzt, Reaktionszeit 22 Std. bei 100 ° Innentemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen, mit Aether extrahiert und die organische Phase mehrmals mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zur Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Benzol eluiert wird. Der



so gereinigte 6-Chlor-5-(3-pyrrolin-1-yl)-1-indan-carbonsäureäthylester liegt als hellgelbes Öl vor.

Beispiel 4: 5-(1-Oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 5-(1-Oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester. Smp. 238 bis 240 ° (aus Eisessig/Wasser).

Das Ausgangsmaterial kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

- a) 11,9 g 5-Amino-1-indancarbonsäureäthylesterhydrochlorid werden in 58 ml Eisessig gelöst und mit 8,6 g Phtalsäureanhydrid 2 1/2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das Lösungsmittel bei reduziertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt, mit konz. wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert, wobei der 5-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester kristallisiert. Smp. 132 bis 134° (aus Methylenchlorid/Aether).
- b) 6,7 g 5-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester werden in 100 ml Eisessig im Ölbad von 120 ° erwärmt und portionsweise während 30 Min. mit 7,9 g Zinkstaub versetzt. Nach 2 Stunden wird abgekühlt, filtriert, bei reduziertem Druck das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser versetzt, mit konz. wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natrium-

sulfat wird das Filtrat etwas eingeengt und mit Aether versetzt, wobei der 5-(1-Oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester kristallin ausfällt. Smp. 156 bis 158°.

Beispiel 5: 6-Chlor-5-(isoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 6-Chlor-5-(isoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester. Das Rohprodukt wird in Essigester gelöst, mit Kohle gereinigt und die organische Phase unter vermindertem Druck eingeengt. Durch Zugabe von Aether kristallisiert die im Titel genannte Verbindung in Form weisser Kristalle. Smp. 211 - 214 °.

Das Ausgangsmaterial kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

- a) Zu 13,8 g 6-Chlor-5-amino-1-indancarbonsäureäthylester und 15,9 g Natriumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 19,8 g  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-o-xylool in 50 ml Dimethylformamid zugetropft. Die entstandene Suspension wird im Oelbad von 100 ° 18 Std. gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Suspension zwischen Aether und Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und mit Kohle gereinigt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei der rohe Ester als braunes, klares Oel zurückbleibt.

Beispiel 6: 6-Brom-5-piperidino-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 6-Brom-5-piperidino-1-indancarbonsäureäthylester. Das kristalline Rohprodukt wird in Chloroform gelöst, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nochmals mit Kohle gereinigt. Unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel komplett entfernt und der Rückstand aus siedendem Essigester umkristallisiert. Die im Titel genannte Verbindung kristal-

lisiert in Form von hellbeigen Kristallen. Smp. 186 - 187 °.

Das Ausgangsmaterial kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

a) 24,7 g 5-Acetamido-1-indancarbonsäureäthylester werden zusammen mit 19,6 g N-Bromsuccinimid in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und während 1 1/2 Std. am Rückfluss erwärmt und das Reaktionsgemisch analog Beispiel 3b aufgearbeitet. Smp. des 5-Acetamido-6-brom-1-indancarbonsäureäthylester 118 ° (aus Aether).

b) 5-Amino-6-brom-1-indancarbonsäureäthylesterhydrochlorid, hergestellt analog Beispiel 3c, Smp. 204 - 208 °.

c) 6-Brom-5-piperidino-1-indancarbonsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 3d, hellgelbes Oel.

Dünnschichtchromatogramm: Platte Kieselgel G mit Leuchstoff, Fließmittel Benzol-Essigester 80:20 Teile.  $R_f$  = 0,66.

Beispiel 7: 6-Chlor-5-(1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt durch Hydrolyse von 6-Chlor-5-(1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester. Smp. 248 - 250 ° (aus Methanol/Aether).

Zur Herstellung des Ausgangsmaterials werden 5,5 g 5-(1-Oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester durch Reaktion mit 3,4 g N-Chlorsuccinimid in 55 ml Tetrachlorkohlenstoff chloriert. Reaktionszeit 5/4 Std. bei Rückflusstemperatur.

Beispiel 8: 6-Chlor-5-piperidino-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 6-Chlor-5-piperidino-1-indancarbonsäureäthylester (erhalten ana-

log Beispiel 1a aus 5-Amino-1-indancarbonsäureäthylester und 3-facher Ueberschuss an 1,5-Dibrompentan, Reaktionszeit 24 Std.), Smp. 191 - 194 ° (aus Methylenchlorid/Pentan).

Beispiel 9: 5-(Pyrrolidin-1-yl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 5-(Pyrrolidin-1-yl)-1-indancarbonsäureäthylester (erhalten analog Beispiel 1a aus 5-Amino-1-indancarbonsäureäthylester und 1,4-Dichlorbutan Reaktionszeit: 5 Tage) Smp. 167 - 169 ° (aus Essigester/Pentan).

Beispiel 10: 6-Chlor-5-n-propylamino-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 6-Chlor-5-n-propylamino-1-indancarbonsäureäthylester. Smp. 92 - 93 ° (aus Aether/Pentan).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

- a) 12,0 g 6-Chlor-5-aminoindan-1-carbonsäureäthylester und 5,8 g Propionaldehyd werden in 300 ml Aethanol mit 10 g Raney-Nickel hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt der rohe Ester als hellgelbes Öl zurück.

Beispiel 11: 5-Isopropylamino-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 5-Isopropylamino-1-indancarbonsäureäthylester (erhalten analog Beispiel 10a durch reduktive Umsetzung von Aceton mit 5-Amino-1-indancarbonsäureäthylester in Gegenwart von Raney-Nickel), Smp. 158 - 160 ° (aus Aether/Pentan).

Beispiel 12: 5-Isopropylamino-6-chlor-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 5-Isopropylamino-6-chlor-1-indancarbonsäureäthylester (erhalten durch Alkylierung von 5-Amino-6-chlor-1-indancarbonsäureäthylester mit Ueberschuss Isopropylbromid in Dimethylformamid/Natriumkarbonat während 28 Stunden), Smp. 116 - 118 ° (aus Aether/Pentan).

Beispiel 13: 6-Chlor-5-(1-pyrrolyl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 6-Chlor-5-(1-pyrrolyl)-1-indancarbonsäureäthylester. Smp. 158 - 160 ° (aus Aether/Pentan).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

- a) 7,2 g 6-Chlor-5-aminoindancarbonsäureäthylester und 4 g 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran werden in 80 ml Eisessig 1 Stunde im Oelbad von 120 ° erhitzt. Darauf wird das Lösungsmittel bei reduziertem Druck vollständig eingeeengt, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit Diäthyläther ausgeschüttelt, der Aetherauszug gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei der rohe Ester als braunes Oel zurückbleibt.

Beispiel 14: 6-Brom-5-(1-pyrrolyl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 6-(Brom-5-(1-pyrrolyl)-1-indancarbonsäureäthylester (erhalten analog Beispiel 13a ausgehend von 6-Brom-5-aminoindancarbonsäureäthylester), Smp. 168 - 170 ° (aus Aether/Pentan).

Beispiel 15: 6-Brom-5-(3-pyrrolin-1-yl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 6-Brom-5-(3-pyrrolin-1-yl)-1-indancarbonsäureäthylester (erhalten analog Beispiel 1c ausgehend von 6-Brom-5-aminoindancarbonsäureäthylester, Smp. 135-137° (aus Aether/Pentan)).

Beispiel 16: 6-Brom-5-(isoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 6-Brom-5-(isoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester (erhalten analog Beispiel 5a ausgehend von 6-Brom-5-aminoindancarbonsäureäthylester), Smp. 168 - 170 ° (aus Benzol).

Beispiel 17: 5-Cyclohexylamino-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 5-Cyclohexylamino-1-indancarbonsäureäthylester. Smp. 171 - 173 ° (aus Essigsäureäthylester).

- a) Das Ausgangsmaterial wird als gelbes Öl erhalten durch reduktive Alkylierung von 8,5 g 5-Amino-1-indancarbonsäureäthylester in 100 ml Cyclohexanon in Gegenwart von 2 g Palladium (10 % auf Kohle) bei Raumtemperatur und Normaldruck.

Beispiel 18: 6-Chlor-5-morpholino-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 6-Chlor-5-morpholino-1-indancarbonsäureäthylester. Smp. 187 - 190 ° (aus Methylenchlorid/Diäthyläther).

Das Ausgangsmaterial kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

- a) 9,6 g 5-Amino-6-chlor-1-indancarbonsäureäthylester, 28,5 g 2,2'-Dichlordiäthyläther und 14,8 g Tributylamin werden im Oelbad von 200 ° 5 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen wird auf Eiswasser gegossen, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit Aether ausgeschüttelt. Nach Waschen mit einer 10 %-igen Weinsäurelösung wird der Aetherextrakt über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der als rötliches Oel anfallende rohe Ester wird ohne weitere Reinigung verseift.

Beispiel 19: 5-(6-Methyl-1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 5-(6-Methyl-1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester, Smp. 176 ° (Zersetzung, aus Wasser ausgefällt).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

- a) 20 g 5-Aminoindancarbonsäureäthylester werden zusammen mit 13 g p-Tolylaldehyd und 2 g p-Toluolsulfosäure in 150 ml Toluol 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Das abgespaltene Wasser wird dem Reaktionsgemisch in einem Wasserabscheider kontinuierlich entzogen. Nach Eindampfen der mit Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschenen, über Magnesiumsulfat getrockneten Reaktionslösung erhält man den rohen 5-(p-Methylbenzylidenamino)-1-indancarbonsäureäthylester als viskoses Oel, das ohne weitere Reinigung für die Hydrierung verwendet wird.
- b) 30 g 5-(p-Methylbenzylidenamino)-1-indancarbonsäureäthylester und 300 mg Platinkatalysator in 150 ml Aethanol werden während 5 Stunden bei Raumtemperatur und unter 5 atü Wasserstoffdruck hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, engt das Filtrat ein und versetzt mit 45 ml 2,4 N-äthanolischer Salzsäure. Das Hydrochlorid

des 5-(p-Methylbenzylamino)-1-indancarbonsäureäthylester kristallisiert. Smp. 163 - 165 ° (aus Aethanol/Aether). Aus diesem wird zur weiteren Umsetzung die Base durch Behandeln mit wässriger Kaliumkarbonatlösung und anschließende Extraktion mit Chloroform freigesetzt.

- c) Eine Lösung von 26 g 5-(p-Methylbenzylidenamino)-1-indancarbonsäureäthylester in 250 ml Toluol und 7,6 ml Pyridin werden tropfenweise mit 77 ml 20 %-iger Phosgenlösung in Toluol versetzt. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur nach und bläst das überschüssige Phosgen mit einem starken Stickstoffstrom ab. Man giesst auf Eiswasser und wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel. Das als viskoses Oel zurückbleibende 5-[(N-Chlorocarbonyl)-p-methylbenzylamino]-1-indancarbonsäureäthylester wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.
- d) 18 g 5-[(N-Chlorocarbonyl)-p-methylbenzylamino]-1-indancarbonsäureäthylester werden unter guter Kühlung mit 180 ml Methansulfonsäure übergossen. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 18 Stunden. Dann wird auf Eis gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird mit Kaliumhydrogencarbonatlösung und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen verbleibt der rohe 5-(6-Methyl-1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester als Oel und wird mit Aether kristallisiert, Smp. 136 - 139 °.

Beispiel 20: 5-(5-Methoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 5-(5-



Methoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester,  
Smp. 211 - 212 ° (aus Aethanol).

Das Ausgangsmaterial kann analog Beispiel 19a - 19d erhalten werden:

- a) 5-(m-Methoxybenzylidenamino)-1-indancarbonsäureäthylester: öliges Rohprodukt.
- b) 5-(m-Methoxybenzylamino)-1-indancarbonsäureäthylester: Smp. des Hydrochlorids 179 - 181 ° (aus Aethanol).
- c) 5-[(N-Chlorocarbonyl)-m-methoxybenzylamino]-1-indancarbonsäureäthylester: viskoses Öl.
- d) 5-(5-Methoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester: Smp. 140 ° (aus Aethanol).

Beispiel 21: 5-(5-Chlor-1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 5-(5-Chlor-1-oxoisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester, Reaktionszeit 3 1/2 Stunden bei Rückflusstemperatur. Smp. 276 - 281 ° (Zersetzung, ab 240 ° sintern, aus Eisessig).

Das Ausgangsmaterial kann analog Beispiel 19a-d erhalten werden:

- a) 5-(m-Chlorbenzylidenamino)-1-indancarbonsäureäthylester: Rohprodukt, braunes, viskoses Öl.
- b) 5-(m-Chlorbenzylamino)-1-indancarbonsäureäthylester: Smp. des Hydrochlorids 160 - 163 ° (Zers. aus Aethanol).

- c) 5-[N-(m-Chlorbenzyl)-N-chlorocarbonylamino]-1-indancarbonsäureäthylester: Rohprodukt, viskoses Öl.
- d) 5-(5-Chlor-1-oxoisindolin-2-yl)-1-indancarbonsäureäthylester: roh weiterverarbeitet.

Beispiel 22: 5-Diäthylamino-1-indancarbonsäure

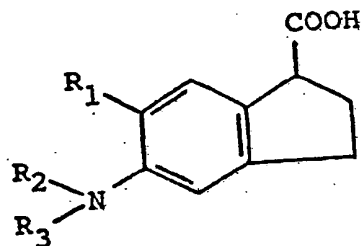
Hergestellt analog Beispiel 1 durch Hydrolyse von 5-Diäthylamino-1-indancarbonsäureäthylester. Die nach Aufarbeitung erhaltene ölige rohe Titelverbindung wird in Aether gelöst und mit der äquivalenten Menge Cyclohexylamin umgesetzt, wobei das Cyclohexylammoniumsalz der Titelverbindung spontan auskristallisiert, Smp. 164 - 165 °.

Das Ausgangsmaterial kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

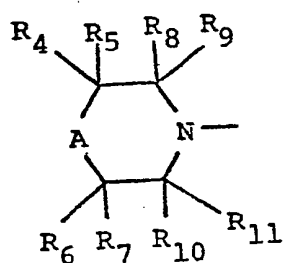
Aus 24 g 5-Amino-1-indancarbonsäureäthylesterhydrochlorid wird die Base freigesetzt und in 100 ml Äthanol gelöst, mit 1 g Jod versetzt und in einem verschlossenen Druckgefäß während 16 Stunden auf 220 ° erhitzt, wobei ein Druckanstieg auf 30 Atm. beobachtbar ist. Zur Aufarbeitung wird die alkoholische Lösung unter vermindertem Druck komplett eingedampft und das erhaltene ölige Rohprodukt zur weiteren Reinigung an Kieselgel mit Chloroform chromatographiert, wobei der 5-Diäthylamino-1-indancarbonsäureäthylester rein anfällt. Dünnschichtchromatogramm:  $R_f$ -Wert = 0,6 (Adsorbens Kieselgel, Fließmittel: Chloroform/Alkohol 9:1)

Analog Beispiel 1 können auch die folgenden 1-Indancarbonsäurederivate durch Hydrolyse der entsprechenden 1-Indancarbonsäurealkylesterderivate erhalten werden:

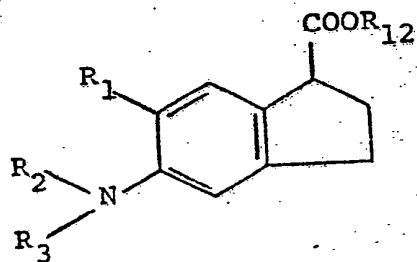
- 6-Chlor-5-(2-methyl-1-pyrrolyl)-1-indancarbonsäure
- 5-(3-Methyl-1-pyrrolyl)-1-indancarbonsäure
- 6-Chlor-5-(3,4-dimethyl-1-pyrrolyl)-1-indancarbonsäure
- 6-Chlor-5-(2,5-dimethyl-1-pyrrolyl)-1-indancarbonsäure
- 5-Pyrrolyl-1-indancarbonsäure
- 5-Morpholino-1-indancarbonsäure
- 5-N-Methylpiperazin-1-indancarbonsäure
- 6-Chlor-5-diäthylamino-1-indancarbonsäure, Smp. des  
Cyclohexylammoniumsalzes 126 - 127 °
- 6-Chlor-5-(2-methyl-3-pyrrolin-1-yl)-1-indancarbonsäure
- 5-(5-Fluorisoindolin-2-yl)-1-indancarbonsäure
- 5-(3,4-Dimethyl-3-pyrrolin-1-yl)-1-indancarbonsäure



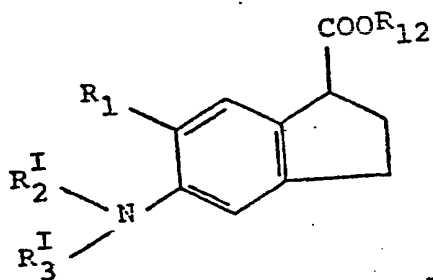
I



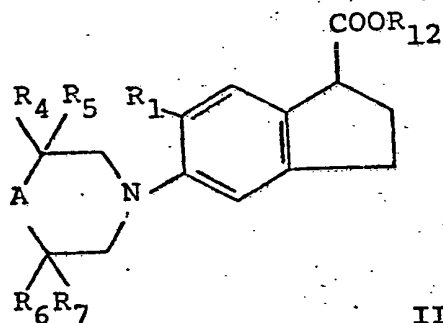
II



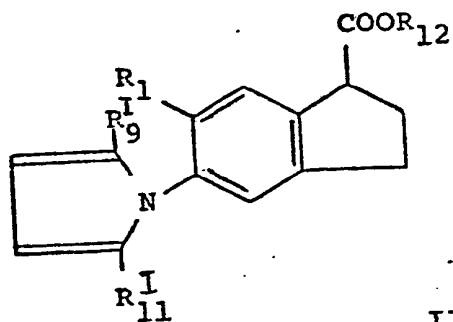
III



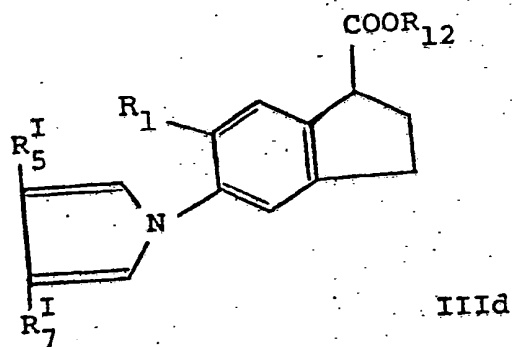
IIIa



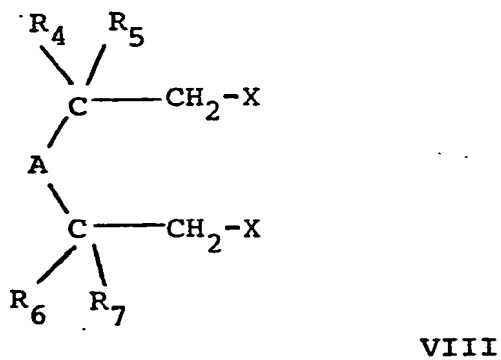
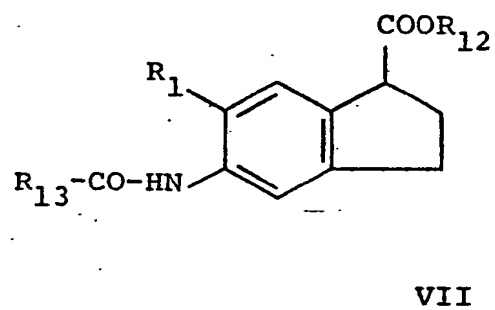
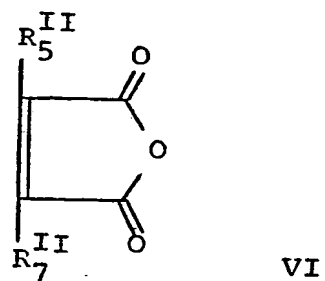
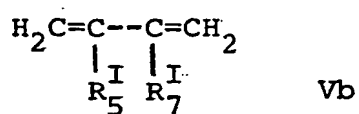
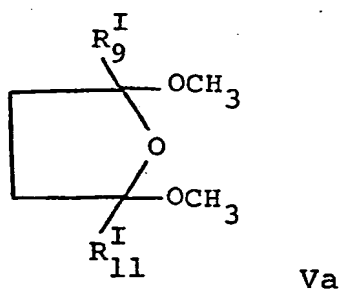
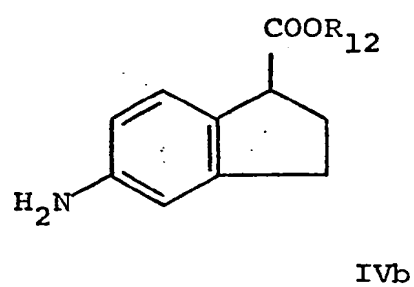
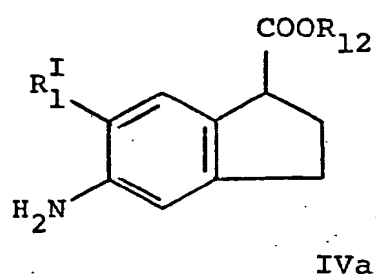
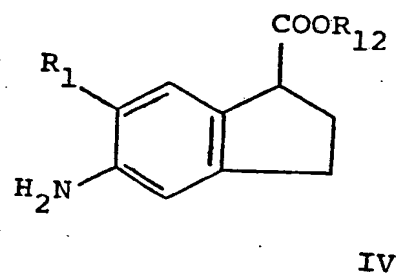
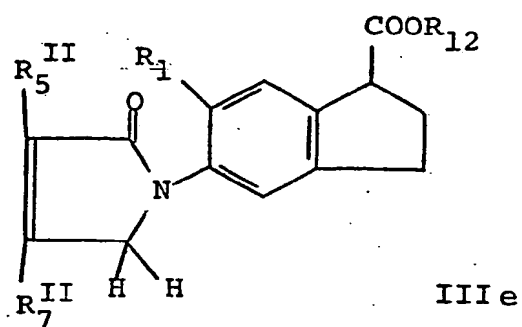
IIIb

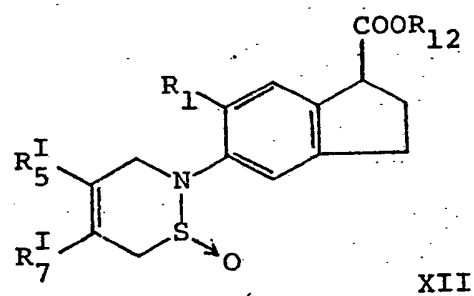
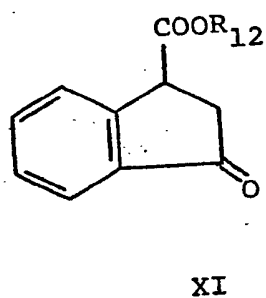
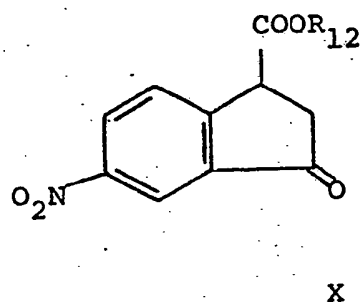
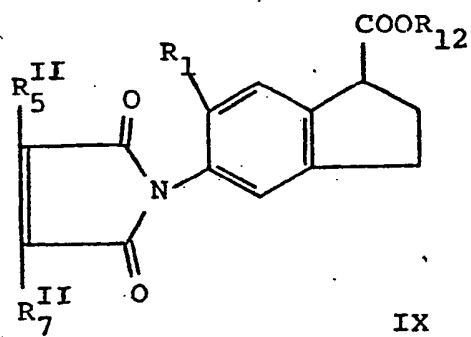


IIIc



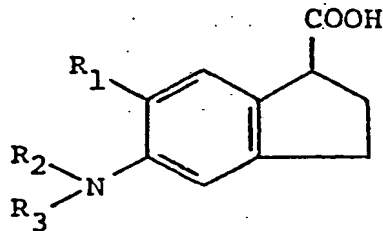
IIId





Patentansprüche

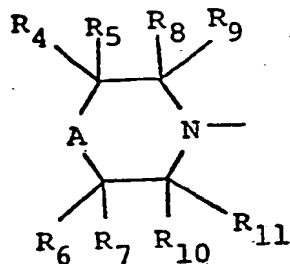
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel I



I

worin

- $R_1$  Wasserstoff, Chlor oder Brom bedeutet,  
 $R_2$  für Wasserstoff, niederes Alkyl oder Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen steht und  
 $R_3$  für niederes Alkyl steht, oder falls  $R_2$  Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, auch für Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen steht oder  
 $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus der Formel II



II

bilden, worin

A die Methylengruppe, Sauerstoff, die Methyliminogruppe oder eine einfache Bindung bedeutet,

$R_4$  und  $R_6$  je Wasserstoff bedeuten oder, falls A für eine Einfachbindung steht, auch  $R_4$  und  $R_6$  gemeinsam oder  $R_4$  gemeinsam mit  $R_8$  und  $R_6$  gemeinsam mit  $R_{10}$  eine Bindung bilden,

$R_5$  und  $R_7$  je Wasserstoff oder, falls A für eine Bindung steht und  $R_4$  und  $R_6$  gemeinsam oder  $R_4$  mit  $R_8$  und  $R_6$  mit  $R_{10}$  eine Bindung bilden, auch Methyl bedeuten,

oder, falls A für eine Einfachbindung steht und  $R_4$  und  $R_6$  gemeinsam eine Bindung bilden, auch  $R_5$  und  $R_7$  zusammen mit A,  $R_4$ ,  $R_6$  und den beiden Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy substituierte Benzolgruppe darstellen, und

$R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  und  $R_{11}$  je Wasserstoff bedeuten, oder auch

$R_8$  und  $R_9$  je Wasserstoff bedeuten und

$R_{10}$  und  $R_{11}$  gemeinsam Sauerstoff bedeuten, falls  $R_5$  und  $R_7$  zusammen mit A,  $R_4$ ,  $R_6$  und den beiden Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy substituierte Benzolgruppe bilden

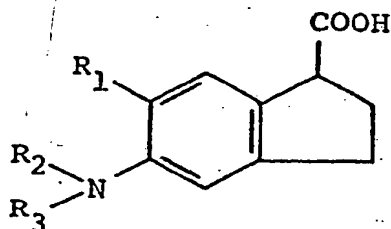
oder auch

$R_9$  und / oder  $R_{11}$  Methyl bedeuten,

falls  $R_4$  und  $R_6$  oder  $R_8$  und  $R_4$  sowie  $R_6$  und  $R_{10}$  je gemeinsam eine Bindung bilden, A für eine Einfachbindung und  $R_5$  und  $R_7$  je für Wasserstoff oder Methyl stehen,



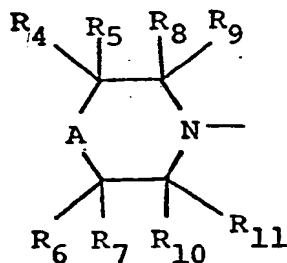
## 2. Verbindungen der Formel I



I

worin

- $R_1$  Wasserstoff, Chlor oder Brom bedeutet,  
 $R_2$  für Wasserstoff, niederes Alkyl oder Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen steht und  
 $R_3$  für niederes Alkyl steht, oder falls  $R_2$  Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, auch für Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen steht oder  
 $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus der Formel II

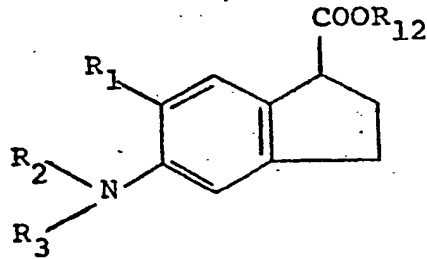


II

bilden, worin

- A die Methylengruppe, Sauerstoff, die Methyliminogruppe oder eine einfache Bindung bedeutet,  
 $R_4$  und  $R_6$  je Wasserstoff bedeuten oder, falls A für eine Einfachbindung steht, auch  $R_4$  und  $R_6$  gemeinsam oder  $R_4$  gemeinsam mit  $R_8$  und  $R_6$

und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel III,



III

worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  obige Bedeutung besitzen und  $R_{12}$  für niederes Alkyl steht, hydrolysiert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Salze überführt.

.34.

gemeinsam mit  $R_{10}$  eine Bindung bilden  
 $R_5$  und  $R_7$  je Wasserstoff oder, falls A für eine  
 Bindung steht und  $R_4$  und  $R_6$  gemeinsam oder  
 $R_4$  mit  $R_8$  und  $R_6$  mit  $R_{10}$  eine Bindung bilden,  
 auch Methyl bedeuten,  
 oder, falls A für eine Einfachbindung steht und  
 $R_4$  und  $R_6$  gemeinsam eine Bindung bilden, auch  
 $R_5$  und  $R_7$  zusammen mit A,  $R_4$ ,  $R_6$  und den beiden  
 Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden  
 sind, eine gegebenenfalls durch Fluor, Chlor,  
 Brom, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy sub-  
 stituierte Benzolgruppe darstellen, und  
 $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  und  $R_{11}$  je Wasserstoff bedeuten, oder auch  
 $R_8$  und  $R_9$  je Wasserstoff bedeuten und  
 $R_{10}$  und  $R_{11}$  gemeinsam Sauerstoff bedeuten, falls  
 $R_5$  und  $R_7$  zusammen mit A,  $R_4$ ,  $R_6$  und den beiden  
 Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind,  
 eine gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom,  
 niederes Alkyl oder niederes Alkoxy substitu-  
 ierte Benzolgruppe bilden  
 oder auch  
 $R_9$  und / oder  $R_{11}$  Methyl bedeuten,  
 falls  $R_4$  und  $R_6$  oder  $R_8$  und  $R_4$  sowie  $R_6$  und  
 $R_{10}$  je gemeinsam eine Bindung bilden, A für  
 eine Einfachbindung und  $R_5$  und  $R_7$  je für Was-  
 serstoff oder Methyl stehen,

und ihre Salze.

3. Heilmittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindun-  
 gen der Formel I enthalten.

SANDOZ-PATENT-GMBH

509834/1036

*mp Kamm*

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**